烙铁头蛇毒止血组份的药代动力学研究

戴延恩　王　峰　黄松柏

（成都军区昆明总医院同位素科）

熊郁良　杨上川　王婉瑜　杨长久

（中国科学院昆明动物研究所）

摘　　要

采用氯胺T氧化法，制备了^{125}I—“止血组份”，在兔及小鼠体内进行了药代动力学研究。以1mg/kg的剂量静注于兔体内，药代动力学参数为：$T_{1/2\alpha}$0.23±0.03h；$T_{1/2\beta}$13.34±1.05h；VC0.13±0.02L/kg。以5mg/kg的剂量肌注于小鼠体内，肌注后各脏器分布达到高峰的时间为15分钟，各脏器分布以肾组织积蓄最高，代谢物主要经肾组织从尿中排除。

关键词：^{125}I—“止血组份”，烙铁头蛇毒，药代动力学，二室开放模型

蛇毒中止血组份研究国内外已有报道，日本从蝮蛇毒中纯化止血组份已用于临床，证明是一种较为理想的止血药。我们从烙铁头蛇毒中分离到止血组份经药理毒理研究结果表明，它不仅具有良好的止血作用，而且在体内不形成血栓、毒性低，是一种理想的止血药物。为了给临床应用提供可靠的依据，本文报道了该组份的药代动力学研究的结果。

材料及方法

（一）本实验所用的止血组份由中国科学院昆明动物研究所提供。^{125}I—碘化钠由中国科学院原子能研究所供给。标记用SephdexG—25为进口试剂，氯胺T、偏重亚硫酸钠、三羟甲基氨基甲烷等均属国产分析纯试剂，测量仪器是国产FH408型定标器—603*型r闪烁测量器。

（二）^{125}I—“止血组份”的制备：参照戴廷恩等，1984年的方法制备。

（三）实验动物

1.健康大耳白兔5只，体重2.8±0.4kg，雌雄兼用，给药前3天服10%碘化钾液封闭甲状腺，按1mg/kg的剂量于右耳静脉注射^{125}I—“止血组份”，不同时间从左耳静

本文1987年5月5日收到，1988年2月29日修回。

脉取血，测量其血药浓度。

2.成年昆明品系小白鼠，体重19—23克，雌雄兼用，每组5只，按5 mg/kg的剂量肌肉注射[125] I —“止血组份”，不同时间断头处死，测量在血液及各脏器中的分布。

（四）样品的制备及测量方法

不同时间取兔血20微升，加入0.2毫升1000单位/毫升的肝素稀释液中，直接在408定标器—603*型r闪烁测量器中测量放射性强度，而后换算成血药浓度，小鼠取血40微升，取心、肝、脾、肺、肾、小肠、肌肉各湿组织0.1克，在同一仪器上测量放射性强度，而后换算成药物浓度。

（五）实验数据的处理：应用IBM—PCXT机和PKBP—N_1程序包进行处理。

结　果

（一）兔于右耳静脉注射[125] I —“止血组份”后，于2、5、15、30、45分钟及1、2、4、8、10、12、24、48小时，从左耳静脉取血，测定其不同时间的血药浓度，血药时间数据用IBM—PCXT机和PKBP—M程序，按二室开放模型进行曲线拟合，经加权处理，药时曲线参数及药代动力学参数见表1及表2。

表1　兔静注[125] I —“止血组份”的二室模型参数

动物号	AIC	Re	相关系数	相关指数
1	−13.07651	0.1427631	0.9976231	0.9997642
2	−18.13767	0.1239258	0.9879542	0.9994507
3	−27.04534	0.0865432	0.9954323	0.9993289
4	−19.23167	0.1124537	0.9849378	0.9998024
5	−17.27988	0.1219288	0.9923579	0.9993785

表2　兔静注[125] I —“止血组份”后的药代动力学参数

动物号	α h^{-1}	β h^{-1}	T1/2α h	T1/2β h	K_{12} h^{-1}	K_{10} h^{-1}	K_{21} h^{-1}	VC L/kg
1	3.76	0.06	0.27	13.7	1.92	0.20	0.67	0.11
2	2.93	0.07	0.22	12.4	2.32	0.23	0.54	0.15
3	3.45	0.05	[illegible]5	13.9	1.81	0.24	0.58	0.14
4	3.58	0.06	[illegible]	14.6	2.73	0.22	0.49	0.12
5	2.94	0.07	0.2[illegible]	12.1	1.95	0.27	0.56	0.14
Mean	3.33	0.06	0.23	13.34	2.03	0.23	0.56	0.13
SD	0.37	0.08	0.03	1.05	0.19	0.03	0.07	0.02

从表1和表2可以看出，狗静注[125] I —“止血组份”后，药时参数值符合二室开放模型。T1/2α为0.23±0.03h，T1/2β为13.34±1.05h；VC为0.13±0.02L/kg。

（二）小鼠肌注[125] I —“止血组份”后不同时间处死，测量血液及体内各脏器中的分布，其结果见表3。

表3　^{125}I—"止血组份"肌注后不同时间体内的分布*

脏器＼时间	0.033	0.083	0.25	0.5	1	2	4	8	12
血	0.14±0.07	0.19±0.05	0.55±0.12	0.41±0.11	0.28±0.09	0.19±0.07	0.12±0.05	0.07±0.01	0.05±0.007
心肌	0.12±0.08	0.13±0.08	0.23±0.11	0.16±0.09	0.12±0.07	0.11±0.06	0.07±0.01	0.06±0.09	0.04±0.007
肺	0.12±0.07	0.13±0.06	0.41±0.12	0.25±0.10	0.18±0.09	0.16±0.07	0.09±0.07	0.07±0.01	0.06±0.009
肝	0.13±0.09	0.14±0.08	0.19±0.08	0.17±0.07	0.12±0.08	0.10±0.05	0.09±0.04	0.06±0.03	0.04±0.01
脾	0.08±0.04	0.10±0.07	0.13±0.09	0.20±0.09	0.14±0.08	0.11±0.07	0.09±0.01	0.06±0.02	0.04±0.02
肾	0.14±0.09	0.29±0.11	0.60±0.32	0.52±0.21	0.33±0.14	0.20±0.11	0.11±0.09	0.10±0.07	0.07±0.03
小肠	0.07±0.02	0.09±0.03	0.24±0.10	0.32±0.13	0.14±0.09	0.11±0.08	0.09±0.04	0.07±0.03	0.04±0.02
脑	0.04±0.03	0.06±0.02	0.08±0.03	0.06±0.02	0.07±0.03	0.06±0.02	0.05±0.02	0.05±0.03	0.04±0.01

*每点为五只小鼠的均值和标准差，血为μg/ml，脏器组织为μg/g。

从表3可以看出肌注^{125}I—"止血组份"后在小鼠体内各脏器及血液中达到高峰的时间为15分钟，各脏器中的分布以肾组织聚集最高。

讨 论

（一）本文采用氯胺T氧化法，标记^{125}I—"止血组份"并在动物体内进行药代动力学研究为首次报道，本法既简单又准确，容易操作，灵敏度高，是药代动力学研究的较好方法。

（二）兔静注^{125}I—"止血组份"后按二室开放模型进行曲线拟合，所得血、药浓度的计算值与实测值的AIC值，Re值、相关系数、相关指数均较为满意，说明静注后药时曲线数据符合二室开放模型，药代动力学参数$T1/2\alpha$为$0.23\pm0.03h$，$T1/2\beta$为$13.34\pm1.05h$，说明"止血组份"静注于兔体内后很快分布到各脏器，从体内清除时间比较缓慢，这与动物药理实验基本一致。

（三）肌肉注射^{125}I—"止血组份"后，各脏器中分布达到高峰的时间为15分钟，表明肌注后吸收比较快。各脏器中的分布以肾组织最高，说明"止血组份"的代谢产物主要经肾组织排除。

（四）本实验的数据采用IBM—PCXT机和PKBP—N_1程序包处理，所得结果准确可靠。

通过以上实验我们认为：

1．^{125}I—"止血组份"静注后药时曲线参数符合二室开放模型，肌注后吸收较快，静注后消除缓慢，用于临床可获得较好的止血效果。

2．^{125}I—"止血组份"的代谢产物主要经肾组织从尿中排除。静注后迅速分布到各脏器，从体内的半清除时间为14小时。

参 考 文 献

王晴川等 1982 ^{131}I标记尖吻蝮蛇毒在大鼠体内分布和消除的初步观察。两栖爬行动物学报 1（1）：37

戴廷恩等 1984 ^{125}I—碘化钠标记"尖吻蝮蛇毒""去纤酶"及其在动物体内分布、排泄研究。动物学研究 5（4）：378.

陈明等 1981 碘^{125}I标记蝮蛇毒蛋白在小鼠体内的分布。动物学研究 2（4）：99

Funk C *et al*. 1971 Reptilases R New reagent in blood coagulation. *Br. J. Haematol*. 21. 43.

Gumaa.K.A.*et al*. 1974 Distribution of ^{125}I—labelled Bitis arietans venom in the cat. *Toxicon* 12. 565.

Shiau. S and Ouyany C 1965 Isolation of coagulant and anticoagulant principles from the venom of Trimeresurus gramineus. *Toxicon*. 2. 213.

Shimura *et al*. 1974 Blood cloting acfion of the venom of Trimeresurus flavoiridis and its application Nippon. pokuke Gakkai Tarrhi 23.398.

A PHARMACOKINETIC STUDY OF STANCHER ^{125}I— ZHI XUE ZU FEN IN THE VIVO OF ANIMALS

Dai Tingen Wang Feng Huang Songbai

(The Army Hospital of Chen Du Minitary Region, Kunming)

Xion Yuliang Yang Shangchuang Wang Wanyu Yang Chanjiu

(The Institute of Zoology, Academia Sinica, Kunming)

A stancher, ^{125}I— Zhi Xue Zu Fen had been prepared by chloamina T oxidating. The pharmacokinetic study was carried out in rabbits and mice.

The ^{125}I— Zhi xue zu fen was given in rabbit with dose of 1 mg/kg by intravenous injection. the pharmacokinetic parameters were. T 0.23±0.03h. T 13.34±1.05h, Vc 0.13±0.02L/kg. The concentration-time curve was found to be all in two compartments open model.

Muscular injection to mouse by 5 mg/kg, it reaches to the highest in 15 minutes, urine eliminated through kidney.

Key words:

^{125}I— Zhi Xue Zu Fen

Trimersurus mucrosquatus, pharmacokinetic

Two-compartment open model